

NEUTROPENIA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO - RELATO DE CASO.*Neutropenia in systemic lupus erythematosus – case report.*

Vitorino Modesto dos Santos¹, Luciana Nunes Assis Daameche², Sarah Pires Domingues Rodrigues³,
Taynara Barros Alves⁴, Yanna Pontes Prado Paulo Souza⁵

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença sistêmica autoimune inflamatória crônica, que evolui com períodos de remissão e apresenta episódios de exacerbações. Alterações nos leucócitos são usualmente observadas em portadores dessa doença, fenômeno que aumenta os riscos de infecção associado com a terapêutica empregada. Portanto, as infecções são importantes causas de morbimortalidade nesses pacientes. Nesse contexto, deve ser considerado o papel da síndrome de ativação macrofágica, cujo diagnóstico diferencial com a exacerbação da doença de base pode ser desafiador. Este relato tem o objetivo de enfatizar alguns desafios diagnósticos relacionados com a concomitância de lúpus com síndrome de ativação macrofágica e infecção por *Borrelia*. Os dados podem ser úteis para futuros estudos sobre eventual relação causal entre essas três condições.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico, neutropenia, síndrome, ativação macrofágica

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is a chronic inflammatory autoimmune systemic disease, which evolves with periods of remission, and presenting with episodes of exacerbations. Alterations in the leukocytes are usually observed in patients with this disease, a phenomenon that increases the risks of infection associated with the therapy used. Therefore, infections are important causes of morbidity and mortality in these patients. In this context, the role of the macrophage activation syndrome, whose differential diagnosis with exacerbation of the underlying disease may be challenging. This report aims to emphasize some diagnostic challenges related to the concomitance of lupus with macrophagic activation syndrome and *Borrelia* infection. The data may be useful for future studies on the possible causal relationship between these three conditions.

Key-words: Systemic lupus erythematosus, neutropenia, syndrome, macrophage activation

¹ Professor Adjunto I da Universidade Católica de Brasília e Preceptor do Departamento de Medicina Interna do Hospital das Forças Armadas – HFA.

² Médica-Residente de Clínica Médica do HFA.

³ Médica-Residente de Clínica Médica do HFA.

⁴ Médica-Residente de Clínica Médica do HFA.

⁵ Preceptora do Programa de Residência Médica em Reumatologia do HFA.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória autoimune sistêmica crônica, evoluindo com fases de remissão e episódios de recidiva^{1,2}. Constitui uma doença multifatorial associada com autoanticorpos, à predisposição genética e a fatores ambientais. É mais frequente em mulheres (9-10:1), principalmente na menacme, com prevalência de 14 a 50/100.000 habitantes e afeta qualquer grupo étnico^{1,2}.

O lúpus é classificado como lúpus discoide, lúpus induzido por drogas e LES que não se restringe à pele, e pode acometer articulações, rins, pulmões ou outros órgãos². Pacientes com LES têm menor longevidade em comparação com a população em geral, em especial os que apresentam acometimento renal. Entre as causas de morte destacam infecções, atividade da doença, alterações cardiovasculares, lesão renal e malignidade³.

Há necessidade de altas doses de corticosteroides e de imunossupressores, principalmente em casos de glomerulonefrite que, em 10 a 30% dos casos, evolui para terapia renal substitutiva, com menor sobrevida que nos casos de diálise sem LES³. Apesar dos esforços de tratamento apenas 50% dos pacientes com alterações renais do LES apresentam remissão completa após os primeiros seis meses de acompanhamento³. O envolvimento renal resulta no depósito de imunocomplexos nos

glomérulos, túbulos, interstício e vasos. Os sinais surgem em qualquer fase e proteinúria é o mais frequente⁴. O diagnóstico de LES é baseado nos critérios do *Systemic Lupus Collaborating Clinics* (SLICC) revisados e validados pelo *American College of Rheumatology* (ACR)⁵.

Alterações na série branca são comuns em pacientes com LES, e sua intensidade contribui no diagnóstico diferencial com outras condições autoimunes e inflamatórias⁶. Estudos mostram que 31% dos pacientes que usaram corticosteroide apresentaram quantidades normais de CD4, comparados com 18% dos que não utilizaram essa droga. Portanto, há expectativa de que a série branca se normalize com essa terapêutica, embora o fenômeno possa se relacionar apenas com o controle de atividade da doença⁶. Em contrapartida, há pacientes que mesmo em uso de corticosteroides apresentam acentuada linfopenia, que sugere doença ativa afetando maior número de órgãos. Nesse caso há aumento de linfócitos com doses acima de 5 mg/dia por mais de 3 meses⁶.

Pacientes com LES têm um maior risco de infecção, que pode aumentar com a medicação, e as doenças infecciosas têm importante papel na morbimortalidade⁶. Em geral os agentes etiológicos são patógenos comuns; porém, recentes estudos indicam que infecções oportunistas podem contribuir para o aumento da mortalidade⁶. A linfopenia foi observada em casos de infecções graves, e nem todos esses pacientes utilizavam

drogas imunossupressoras⁶.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 45 anos, pardo, apresentava sinovite; leucopenia < 4000/mm³, linfopenia < 1000/mm³; antecedente de glomerulopatia membranosa < 1000/mm³; trombocitopenia < 100.000/mm³; teste (diagnosticada por biópsia em outro serviço e sem Coombs direto positivo, sem anemia hemolítica; realização de tratamento), foi admitido no hospital com consumo de complemento; fator antinuclear com febre (38,4°C-39°C), hiperemia conjuntiva positiva; anti-DNA positivo; anticorpo sinovite em punhos, metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais, cervicalgia mecânica, artrite e serosite (derrame pericárdico). Mesmo mialgia difusa e astenia. Avaliação laboratorial submetido à corticoterapia o paciente permaneceu revelou 2.800 leucócitos/mm³ com 18% de bastões, com progressiva e acentuada redução no segmentados (67%) e 560 linfócitos (20%); número de leucócitos, e com piora clínica. Dengue, (59-158) 16,5 microg/dL; TIBC (228-428) 160 µg/dL; ferritina (30-400) 1787 ng/mL; toxoplasmose, citomegalovirose, microg/dL; triglicérides (<150) 311 mg/dL; fibrinogênio (200-600) 165 mg/dL; aspartato transaminase (< 32) 30,8 UI/dL; e alanina transaminase (< 33) 16,5 UI/dL). Demais determinações para o controle de Dengue de nota é que a pesquisa de anticorpos IgM laboratorial de rotina são mostradas na Tabela 1. e IgG anti *Borrelia burgdorferi* foi positiva.

Tabela 1. Exames de paciente com lúpus eritematoso sistêmico e neutropenia

Parâmetros (variação normal)	D2	D9	D12	D13	D16	D17
Hemoglobina (13,5-18,0 g/dL)	11,1	10,8	10,7	10,4	11,0	10,5
Hematócrito (42-52%)	32,7	32,4	32,4	31,8	31,1	30,7
Leucócitos (4-11 x 10 ⁹ /L)	2800	744	776	981	495	452
Bastões (0-3%)	0%	0%	0%	2%	0%	0%
Segmentados (40-70%)	67%	28%	31%	48%	0%	20%
Eosinófilos (1-5%)	1%	2%	4%	1%	0%	0%
Basófilos (0-3%)	1%	0%	2%	1%	0%	0%
Linfócitos (20-50%)	20%	50%	53%	34%	0%	0%
Monócitos (2-10%)	10%	20%	10%	14%	0%	0%
Plaquetas (140-450 x 10 ⁹ /L)	158	100	112	123	83	83
VHS (< 15 mm/h)	65	61	80	77	-	-
Proteína C-reativa (0,5-0,9 mg/dL)	3,3	6,5	2,2	3,2	3,2	3,2
Creatinina (0,6-1,3 mg/dL)	1,22	0,92	0,83	0,81	0,93	0,93

D1: 01/02/19; VHS: velocidade de hemossedimentação. Dados anormais em negrito.

Foi estabelecido o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico de acordo com SLICC/ACR:

sinovite; leucopenia < 4000/mm³, linfopenia < 1000/mm³; antecedente de glomerulopatia membranosa < 1000/mm³; trombocitopenia < 100.000/mm³; teste (diagnosticada por biópsia em outro serviço e sem Coombs direto positivo, sem anemia hemolítica; realização de tratamento), foi admitido no hospital com consumo de complemento; fator antinuclear com febre (38,4°C-39°C), hiperemia conjuntiva positiva; anti-DNA positivo; anticorpo sinovite em punhos, metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais, cervicalgia mecânica, artrite e serosite (derrame pericárdico). Mesmo mialgia difusa e astenia. Avaliação laboratorial submetido à corticoterapia o paciente permaneceu revelou 2.800 leucócitos/mm³ com 18% de bastões, com progressiva e acentuada redução no segmentados (67%) e 560 linfócitos (20%); número de leucócitos, e com piora clínica. Dengue, (59-158) 16,5 microg/dL; TIBC (228-428) 160 µg/dL; ferritina (30-400) 1787 ng/mL; toxoplasmose, citomegalovirose, microg/dL; triglicérides (<150) 311 mg/dL; fibrinogênio (200-600) 165 mg/dL; aspartato transaminase (< 32) 30,8 UI/dL; e alanina transaminase (< 33) 16,5 UI/dL). Demais determinações para o controle de Dengue de nota é que a pesquisa de anticorpos IgM laboratorial de rotina são mostradas na Tabela 1. e IgG anti *Borrelia burgdorferi* foi positiva.

Durante a evolução, o paciente apresentou dessaturação de oxigênio. À TC de tórax observou-se múltiplas áreas de vidro fosco e consolidações nos lobos inferiores dos pulmões e discreto derrame pericárdico (Figura 1).

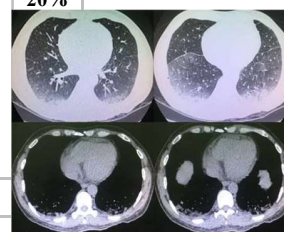


Figura 1. Imagens de TC de tórax - presença de múltiplas áreas com aspecto de vidro fosco, consolidações nos lobos inferiores dos pulmões e discreto derrame pericárdico.

À tomografia (PET-TC) de corpo inteiro foi constatado hipermetabolismo esplênico difuso além de linfonodomegalias hipermetabólicas nas regiões cervical, torácica e abdominal (Figura 2). O mielograma foi normal, e a análise cromossômica mostrou apenas o cariótipo masculino (Figura 3). A avaliação complementar incluiu escalonamento antibiótico para anfotericina B intravenosa por 5 dias, e corticoterapia com metilprednisolona 62,5 mg/dia). Sem resposta satisfatória, foram adicionados filgrastim e clotrisporina. Após esse esquema, mais o clonazepam, meropenem e linezolida, houve melhora progressiva. O uso de antibióticos foi suspenso com a normalização clínica e laboratorial, e a paciente teve alta para seguimento na Reumatologia.

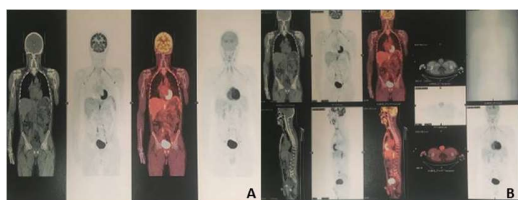


Figura 2. Imagens de PET-TC de corpo inteiro mostrando hipermetabolismo esplênico difuso além de linfonodomegalias hipermetabólicas nas regiões cervical, torácica e abdominal (A e B).



Figura 3. Avaliação genética revelou apenas o aspecto normal de cariótipo masculino.

Nesse caso, não se descartou etiologia infecciosa, nem SAM, pelo fato de haver 5 dos 8 critérios: febre acima de 38,3°C; esplenomegalia; hipertrigliceridemia (>265 mg/dL); plaquetopenia (<100.00/mm³), neutropenia (<1.000/mm³) e

DISCUSSÃO

O diagnóstico de LES baseou-se em pelo menos quatro dos critérios do SLICC. Houve pelo menos um critério clínico e um imunológico e biópsia renal com nefrite lúpica. Os critérios incluem: acometimento cutâneo agudo ou crônico do lúpus; alopecia não cicatricial; úlcera nasal ou oral; sinovite; serosite ou pericardite; acometimento renal com proteinúria persistente (> 0,5g/dia); alterações neurológicas; alterações hematológicas (anemia hemolítica, ou leucopenia < 4.000/mm³, ou linfopenia < 1.000/mm³, ou plaquetopenia < 100.000/mm³; alterações imunológicas (anti-DNA, anti-SM, anticorpo antifosfolípide, anticorpos antinucleares, complementos C3,C4 ou CH50 diminuídos; e teste de Coombs direto positivo na ausência de anemia hemolítica⁵.

Os pacientes acometidos com maior frequência por

neutropenia febril são oncológicos e submetidos a tratamento ao estabelecer o tratamento para o tratamento quimioterápico⁷. Essa condição é grave nesse relato⁸. Nessa síndrome ocorre e, se não for prontamente controlada, evolui para aumento da citocinemia e há fagocitose rápido desfecho fatal; mesmo quando tratada com corticosteroides descontrolada, com apresentação mortalidade pode ultrapassar 50%⁷. Caracterizada por ativação persistente de linfócitos T⁸. A neutropenia febril quando a contagem de neutrófilos está abaixo de $1,0 \times 10^9/L$ em doenças autoimunes ou reumáticas e infecções⁸. Infelizmente, a falta de consenso para estabelecer o diagnóstico dificulta o tratamento de LES com uma hora⁷. A neutropenia é grave quando estiver abaixo de $0,5 \times 10^9/L$ ou o número absoluto de neutrófilos estiver abaixo desse limite em 48 horas; as neutropenias inferiores a $0,1 \times 10^9/L$ são designadas como neutropenias severas⁷.

Os agentes infecciosos mais prevalentes em neutropenias febris são Gram-negativos; entando, em pequena parcela dos episódios se consegue identificar o microorganismo⁷. Infecção por fungos raramente é a causa do primeiro episódio febril nestes pacientes. Estes dados foram considerados na abordagem do caso aqui relatado, já que o esquema de tratamento deve abranger os agentes bacterianos Gram-positivos e Gram-negativos⁷.

Nos diagnósticos diferenciais dessa condição deve ser incluída a síndrome de ativação macrofágica (SAM), uma complicação rara e grave que entre as doenças reumatológicas acomete mais os pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica⁸. Pode representar grande empecilho diferenciá-la da exacerbação da doença de base, um desafio que

Tabela 2. Critérios diagnósticos de hemofagocitose linfocitária (HLH)⁸

A.	Diagnóstico molecular compatível com HLH: mutações patológicas de PRF1, UNC13D, Munc 18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A, ou BIRC4; ou
B.	5 dos 8 critérios abaixo listados:
1-	Febre com temperatura maior que 38,3°C
2-	Esplenomegalia
3-	Citopenias (acometimento de pelo menos duas linhagens): hemoglobina ($< 9 \text{ g/dL}$); plaquetas ($< 100.000 /\text{mm}^3$); neutrófilos ($< 1.000 /\text{mm}^3$)
4-	Hipertrigliceridemia ($> 265 \text{ mg/dL}$) ou hipofibrinogenemia ($< 150 \text{ mg/dL}$)
5-	Hemofagocitose na medula óssea, baço, linfonodos ou fígado sem evidência de malignidade
6-	Atividade diminuída ou ausente de células NK
7-	Ferritina sérica ($> 500 \text{ ng/dL}$)
8-	CD25 solúvel aumentado ($> 2.400 \text{ U/mL}$)

Fonte: Histiocyte Society - Treatment protocol of the second international HLH study 2004).

No tratamento da SAM são utilizadas corticoterapia, ciclosporina, e imunoglobulina humana⁸. No presente caso a resposta ao tratamento do LES foi parcial e transitória; em casos refratários devem ser descartadas outras causas, incluindo infecções associadas⁸. A infecção pelo EBV, considerada importante nos casos mais graves, foi descartada assim como outras doenças

comumente relacionadas com a origem de SAM.

Nesse caso os testes sorológicos positivos para **Conclusão**

burgdorferi sugerem um papel desse agente^{9,10}. Pacientes com LES podem evoluir com doente não citou picada de carrapato, mas teve neutropenia grave que, se não tratada corretamente, melhora com linezolid e meropenem que não pode propiciar maus prognósticos. Mesmo com eficazes, mas não considerados de primeira escolha. Limitações inerentes ao estudo de um único caso, o para tratar a borreliose⁹. presente relato tem o objetivo de chamar a atenção

Nesse cenário, alguns autores mostram para desafios diagnósticos relacionados com a infecções por *B. burgdorferi* produziram concomitância de LES, com SAM, e mesmo com fenômenos autoimunes, incluindo-se anticorpos infecção por *Borrelia*. Os achados podem ser úteis antinucleares¹⁰. De fato, existem semelhanças para futuros estudos visando esclarecer a hipótese histopatológicas entre a borreliose e o LES, e da eventual relação causal entre essas condições. relatos de casos que comprovam a concomitância

dessas duas condições. Além disso, título **REFERÊNCIAS**

elevados de anticorpos antinucleares (AAN) são Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, descritos em pacientes com borreliose; e resultados Silva NA, Zimmermann AF, et al. Consenso de falso-positivos (IgM) para *B. burgdorferi* foram lúpus eritematoso sistêmico. Rev Bras Reumatol. detectados em portadores de LES¹⁰. Estudo 2008; 48(4):196-207.

prospectivo avaliou 78 indivíduos com média de Vianna R, Simões MJ, Inforzato HCB. Lúpus idade: 41,5 anos (51 mulheres), 31 deles com eritematoso sistêmico. Rev Cecilliana. 2010; reações positivas para *Borrelia* (15 IgM, 15 IgG2(d):1-3.

1 com IgM e IgG); e AAN: 15 (19,2%), anti-Klumb EM, Silva CAA, Lanna CCD, Sato EI, dsDNA: 7 (9%), anti-Sm: 2 (2,6%), e anti-RNP Borba EF, Brenol JCT, et al. Consenso da (1,3%). O referido estudo não confirmou a relação Sociedade Brasileira de Reumatologia para o de anticorpos na fase inicial da borreliose com diagnóstico, manejo e tratamento de nefrite lúpica. AANs, mas não ficou descartada a possibilidade Rev Bras Reumatol. 2015;55(1):1-21.

distúrbios imunes surgirem em uma fase mais Santos-Araújo C, Pestana M. Tratamento de tardia¹⁰. Também, não foi possível encontrarmos nefrite lúpica. Acta Med Port. 2008; 21(3):259-72.

referências dessa zoonose como uma causa de Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, SAM. Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and

validation of the Systemic Lupus International

- Collaborating Clinics classification criteria for macrophagic em patients com artrite idiopática systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum juvenil sistêmica. Rev Bras Reumatol. 2012; 64(8):2677-86. 2015;55(1):79-82.
6. Ferreira S, Vasconcelos J, Marinho A, Farinha Maf N, Yaglom HD, Levy C, Taylor A, F, Almeida I, Correia J, et al. Linfopenia T CD4⁺ Grady C, Venkat H, et al. Tick-borne relapsing lúpus eritematoso sistêmico. Acta Reumatol Portaver in the White Mountains, Arizona, USA, 2009; 34(2A):200-6. 2013-2018. Emerg Infect Dis. 2019;25(4):649-53.
7. Atalaia G, Vasconcelos P, Bragança M. Spiewak R, Stojek NM, Chmielewska-Badora N. Neutropenia febril. Rev Clin Hosp Prof DrAntinuclear antibodies are not increased in the Fernando Fonseca. 2015;3(1):13-9. early phase of Borrelia infection. Ann Agric
8. Tavares AC, Ferreira GA, Guimarães EH, viron Med. 2004;11(1):145-8.
- Guimarães RR, Santos FP. Síndrome da ativação